

04.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

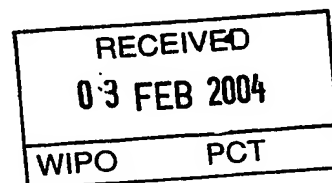
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 2 月 5 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 5 4 3 4 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 5 4 3 4 1]

出 願 人 武田薬品工業株式会社
Applicant(s):

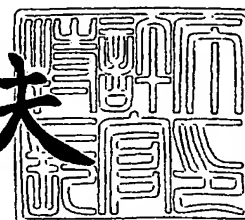


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 B02385

【提出日】 平成14年12月 5日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 B01J 31/24
C07B 53/00
C07F 9/50

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国守町 5 5 2 番

 【氏名】 後藤 充孝

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県西宮市若松町 5 番 1 9 - 1 0 1 号

 【氏名】 山野 光久

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100114041

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

 【識別番号】 100106323

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005142

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】** ジホスフィン化合物を配位子とする遷移金属錯体**【特許請求の範囲】****【請求項 1】** 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体。**【請求項 2】** 遷移金属がロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウムまたはニッケルである請求項 1 記載の遷移金属錯体。**【請求項 3】** 遷移金属がロジウムである請求項 1 記載の遷移金属錯体。**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は種々の不斉合成反応に有用な触媒となり得る、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とした遷移金属錯体に関する。

【0002】**【従来の技術】**

遷移金属に光学活性ホスフィンを配位させた触媒を用いる不斉還元、不斉異性化等において、光学活性ホスフィンとして2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(以下、BINAPと省略することもある)が汎用されているものの、基質の種類によっては反応性、立体選択性、触媒効率等の点で十分ではないため、種々の光学活性ホスフィンが製造され報告されている(例えば、非特許文献1参照)。例えば、特許文献1には、2,2'-ビス(ジ(p-トルイル)ホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを配位子としたルテニウム錯体が炭素-炭素二重結合の不斉還元において有用であることが記載され、特許文献2には、2,2'-ビス(ジ(3,5-ジアルキルフェニル)ホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを配位子としたルテニウム錯体が β -ケトエステルの不斉還元において有用であることが記載されている。

しかしながら、これらの遷移金属触媒を用いる反応において、反応基質によっては光学選択が不十分である場合がある。

【0003】

【特許文献1】

特開昭63-63690号公報

【特許文献2】

特開平3-255090号公報

【非特許文献1】

Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds,
VCH 出版社発行, 1993年

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

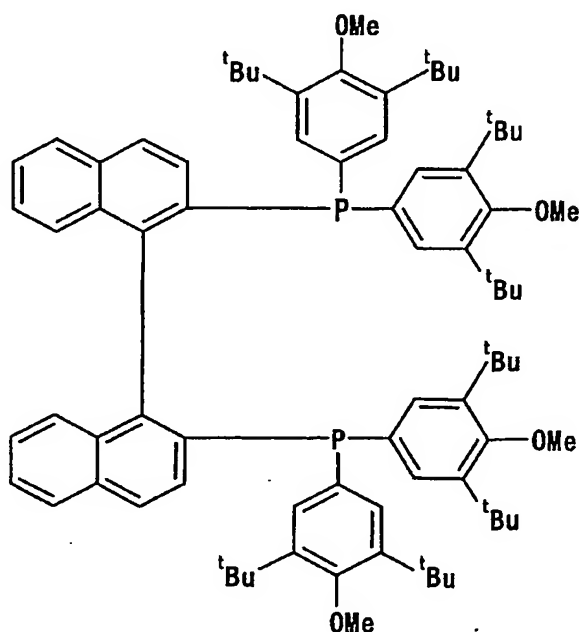
本発明は、種々の不斉合成反応において、反応基質の選択性および転化率に優れ、反応持続性のある新規な遷移金属錯体を提供する。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、下記の構造式で表される2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル（以下、化合物(I)と略記する）

【化1】



を配位子とする遷移金属錯体が不斉合成反応、特に不斉還元反応において、反応基質の選択性および転化率に優れていることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち本発明は、

〔1〕 2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体、

〔2〕 遷移金属がロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウムまたはニッケルである前記〔1〕記載の遷移金属錯体、

〔3〕 遷移金属がロジウムである前記〔1〕記載の遷移金属錯体等に関する。

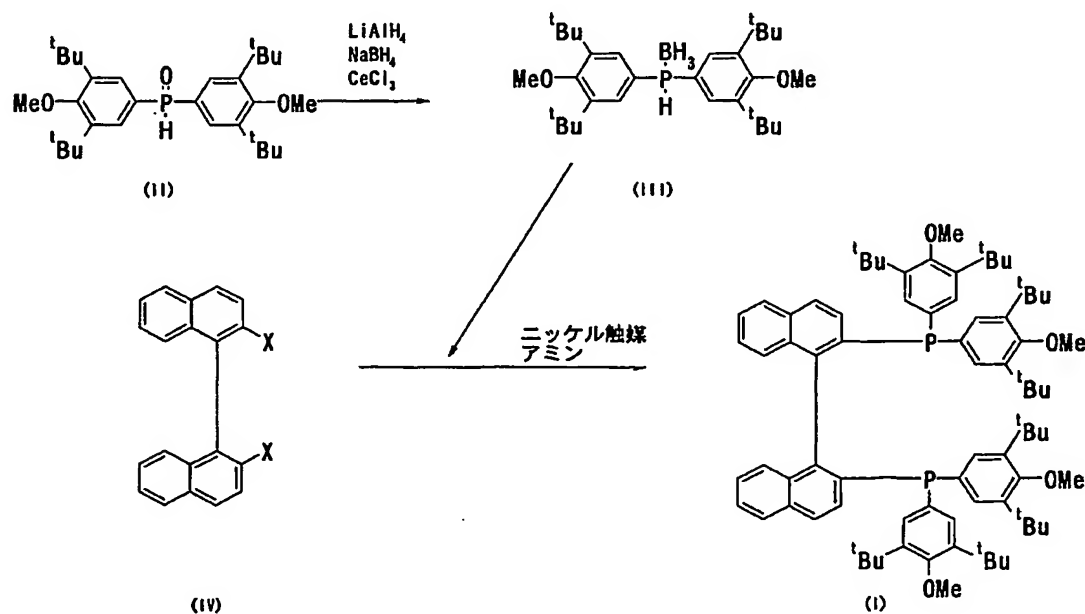
【0007】

化合物(I)は、(R)体、(S)体および(R)体と(S)体の混合物（両者の比率は限定しない）が含まれるが、光学活性体であるものが好ましい。

【0008】

化合物(I)の製造法を以下に示す。

【化2】



〔式中Xは臭素、ヨウ素、トリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニル等の脱離基を示す〕

化合物(II)は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、33巻、3690頁、1968年記載の方法に従って製造することができる。

化合物(III)は、化合物(II)を塩化セリウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化リチウムアルミニウムの存在下で反応させることで製造できる。

塩化セリウムの使用量は、化合物(II)1モルに対して約1ないし6モル、好ましくは約3ないし5モルである。

水素化ホウ素ナトリウムの使用量は、化合物(II)1モルに対して約2ないし10モル、好ましくは約3ないし5モルである。

水素化リチウムアルミニウムの使用量は、化合物(II)1モルに対して約0.25ないし5モル、好ましくは約1ないし3モルである。

前記反応は、不活性な有機溶媒中で行うことができる。該有機溶媒としては、炭化水素類（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど）、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンなど）、エーテル類（例、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、リン酸アミド類（例、ヘキサメチルリン酸アミドなど）等が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いても、また混合溶媒として用いてもよい。好ましい溶媒はエーテル類、炭化水素類、芳香族炭化水素類などである。さらに好ましくはエーテル類（例、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）である。

該反応における反応温度は、約-20ないし50℃、好ましくは約-10ないし35℃である。該反応における反応時間は、約1ないし48時間、好ましくは約1ないし20時間である。

【0009】

化合物(IV)は、自体公知の方法、例えばテトラヘドロロンレターズ、31巻、985頁、1990年、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、58巻、1945頁、1993年等に記載の方法に従って製造できる。このようにして得られる化合物(IV)

は、単離せずに反応混合物として、化合物(III)との反応に用いてもよい。

化合物(I)は、化合物(III)と化合物(IV)とを、アミンおよびニッケル触媒存在下、溶媒中で反応させることで製造できる。

用いられる「アミン」としては、例えば、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (略称: DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (略称: DBU)、テトラメチルエチレンジアミン、ジメチルアニリン、1,4-ジメチルピペラジン、1-メチルピペリジン、1-メチルピロリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、ジエチルアミンなどのアミン類が挙げられる。このうち好ましくは1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの3級アミンである。特に好ましくは、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタンである。

用いられる「ニッケル触媒」としては、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィノC}_{1-4}\text{アルカン}$ 、 NiBr_2 、 NiCl_2 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィニルフェロセン}$ 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (トリフェニルホスフィン)}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{テトラキストリフェニルホスフィン}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{テトラキストリフェニルホスファイト}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{ジカルボニルビス (トリフェニル) ホスフィン}$ 、 $\text{NiBr}_2 \cdot \text{ビス (トリフェニルホスフィン)}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{ビス (1,5-シクロオクタジエン)}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{ビス (シクロペンタジエニル)}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{ビス (エチルシクロペンタジエニル)}$ 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ジメトキシエタン}$ 、 $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2$ または $\text{Ni}(\text{PF}_3)_4$ などが挙げられる。なかでも、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィノC}_{1-4}\text{アルカン}$ 、 NiBr_2 、 NiCl_2 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィニルフェロセン}$ 、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (トリフェニルホスフィン)}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{テトラキストリフェニルホスフィン}$ 、 $\text{Ni} \cdot \text{テトラキストリフェニルホスファイト}$ または $\text{Ni} \cdot \text{ジカルボニルビス (トリフェニル) ホスフィン}$ などが好ましい。とりわけ、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィノC}_{1-4}\text{アルカン}$ などが好ましく、特に $\text{NiCl}_2 \cdot \text{ビス (ジフェニル) ホスフィノエタン}$ が好ましい。

【0010】

化合物(III)の使用量は、化合物(IV)1モルに対して約2ないし5モル、好ましくは約2ないし3モルである。

アミンの使用量は、化合物(IV)1モルに対して約2ないし10モル、好ましくは約2ないし8モルである。

ニッケル触媒の使用量は、化合物(IV)1モルに対して約0.01ないし10モル、好ましくは約0.05ないし1モルである。

前記反応は、不活性な有機溶媒中で行うことができる。該有機溶媒としては、炭化水素類（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど）、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンなど）、脂肪族エステル類（例、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチルなど）、エーテル類（例、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素類など）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなど）、ケトン類（例、アセトン、エチルメチルケトンなど）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）、リン酸アミド類（例、ヘキサメチルリン酸アミドなど）等が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いても、また混合溶媒として用いてもよい。好ましい溶媒はアミド類、スルホキシド類、リン酸アミド類などである。さらに好ましくはアミド類（N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン）である。

該反応における反応温度は、約30ないし180℃、好ましくは約80ないし120℃である。該反応における反応時間は、約1ないし240時間、好ましくは約24ないし168時間である。

生成物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

【0011】

本発明の遷移金属錯体における「遷移金属」とは、例えば、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、パラジウム、ニッケル等が挙げられる。なかでもロジウムが

好ましい。

【0012】

本発明の遷移金属錯体は、公知の方法に従って製造することができる。

例えば、ロジウム錯体を製造する場合、日本化学会編（丸善）「第4版実験化学講座」第18巻、有機金属錯体、339～344頁、1991年に記載の方法に従い、化合物(I)をビス（シクロオクタ-1,5-ジエン）ロジウム(I)テトラフルオロホウ酸塩と反応させることにより製造することができる。

ルテニウム錯体を製造する場合、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー（J.Chem.Soc., Chem. Commun.）、922頁、1988年に記載の方法に従い、化合物(I)と $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ とを、トルエン溶媒中トリエチルアミンの存在下、加熱還流することにより製造することができる。また、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー（J.Chem.Soc., Chem. Commun.）、1208頁、1989年に記載の方法に従って、化合物(I)と $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{I}_2]_2$ とを、塩化メチレンとエタノール中で加熱攪拌することにより製造することができる。

イリジウム錯体を製造する場合、ジャーナル・オブ・オルガノメタル・ケミストリー（J.Organomet.Chem.）、第428巻、213頁、1992年に記載の方法に従って、化合物(I)と $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ とを、テトラヒドロフラン中にて攪拌下に反応させることにより製造することができる。

パラジウム錯体を製造する場合、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー（J.Am.Chem.Soc.）、第113巻、9887頁、1991年に記載の方法に従って、化合物(I)と π -アリルパラジウムクロリドを反応せしめることにより製造することができる。

ニッケル錯体を製造する場合、日本化学会編（丸善）「第4版実験化学講座」第18巻、有機金属錯体、376頁（1991年）に記載の方法に従って、化合物(I)と塩化ニッケルとを、イソプロパノールとメタノールの混合溶媒に溶解し、加熱、攪拌することにより製造することができる。

【0013】

ロジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる（以下の遷移金属錯体の式中、Lは本発明の化合物(I)、codは1,5-シクロオクタジエン、nbdは

ノルボルナジエン、Phはフェニル、Acはアセチルを示す)。

$[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $\text{Rh}(\text{L})\text{Cl}$ 、 $\text{Rh}(\text{L})\text{Br}$ 、 $\text{Rh}(\text{L})\text{I}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$

ルテニウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$[\text{RuCl}_2(\text{L})]_x$ 、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L})$ 、 $[\text{NH}_2\text{Et}_2][\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{benzene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BF}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{ClO}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{PF}_6)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BPh}_4)_2$

【0014】

イリジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$\text{Ir}(\text{L})\text{Cl}$ 、 $\text{Ir}(\text{L})\text{Br}$ 、 $\text{Ir}(\text{L})\text{I}$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$

パラジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$\text{PdCl}_2(\text{L})$ 、 $(\pi\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Pd}(\text{L})]\text{BPh}_4$

ニッケル錯体の具体例としては、例えば以下のものが挙げられる。

$\text{NiCl}_2(\text{L})$ 、 $\text{NiBr}_2(\text{L})$ 、 $\text{NiI}_2(\text{L})$

【0015】

【発明の実施の形態】

以下に実施例および参考例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本明細書中、室温は、10℃ないし35℃を示す。なお、実施例の各物性の測定には次の機器を用いた。 ^1H 核磁気共鳴スペクトル(^1H -NMR):DPX300(ブルッカー社製)、内部基準物質:テトラメチルシラン。 ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル(^{13}C -NMR):DPX300(ブルッカー社製)、内部基準物質: CDCl_3 。 ^{31}P 核磁気共鳴スペクトル(^{31}P -NMR):DPX300(ブルッカー社製)、外部基準物質:85% H_3PO_4 水溶液。質量分析:JMS-700T(日本電子社製)。融点:530(ビュッヒ社製)。

【0016】

【実施例】

参考例 1

(S)-2,2'-ビス (トリフルオロメタンスルホンオキシ) -1,1'-ビナフチル

(S)-1,1'-ビ-2-ナフトール (26.2 g, 91 mmol) のアセトニトリル (130 mL) 溶液に、ピリジン (19.5 g, 2.7 当量) を室温で加えた。ついでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (64.2 g, 2.5 当量) を 5℃ で加え、5 ないし 10℃ で 2 時間攪拌した。3℃ で水 (100 mL) を加え、ついで酢酸エチル (130 mL) を加えた後、室温で 30 分攪拌した。反応液を分液し、有機層を水 (50 mL) で洗浄後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル (150 mL) および活性炭 (0.25 g) を加え 60℃ で 30 分攪拌した。活性炭をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘプタンより再結晶し、表題化合物 (48.9 g, 白色結晶) を得た。収率 97%

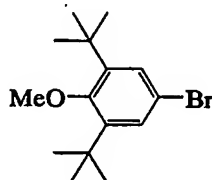
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 7.33 (d, 2H, $J = 8.14$ Hz), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, $J = 9.09$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J = 8.23$ Hz), 8.16 (d, 2H, $J = 9.08$ Hz).

【0017】

参考例 2

4-ブromo-2,6-ジ-tert-ブチルアニソール

【化 3】



アルゴン雰囲気下、4-ブromo-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール (50 g, 0.175 mol) および炭酸カリウム (96.7 g, 4.0 当量) のアセトン (750 mL) 溶液に硫酸ジメチル (38.6 g, 1.75 当量) を 22℃ で加えた後、還流下で 13 時間攪拌した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル (150 mL)、水 (100 mL) を加え、分液し、有機層を水 (100 mL)、5% NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、5% NaCl 水溶液 (100 mL) で順次洗浄した。ついで有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、自然ろ過し、ろ液を

減圧濃縮した。表題化合物(56.1 g, 褐色オイル)を得た。収率95.2%

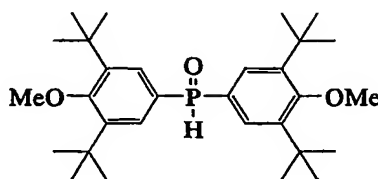
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.41 (s, 18H), 3.68 (s, 3H), 7.33 (s, 2H).

【0018】

参考例 3

ビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィンオキサイド

【化4】



アルゴン雰囲気下、マグネシウム(4.0 g, 0.95 当量)および少量のヨウ素のTHF(50 mL)溶液を室温で1時間攪拌した。参考例2で合成した4-ブromo-2,6-ジ-tert-ブチルアニソール(52 g, 0.175 mol)を46℃ないし53℃で加えた後、5℃で1時間攪拌した。ついで5℃で亜リン酸ジエチル(11.4 g, 0.52 当量)を加えた後、5℃で1時間攪拌した。3℃で水(50 mL)を加え、ついでトルエン(50 mL)、6M-HCl(20 mL)を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応液を分液し、有機層を水(20 mL)、5% NaHCO_3 水溶液(20 mL)、5% NaCl 水溶液(20 mL)で順次洗浄した。ついで有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、自然ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘプタンより再結晶し、表題化合物(11.6 g, 薄黄白色結晶)を得た。収率20.5%。融点166.1℃。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 1.38 (s, 36H), 3.68 (s, 6H), 7.49 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 8.01 (d, 1H, $J = 474.4$ Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : 23.57 (dq, $J = 474.1$ Hz, 14.0 Hz).

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{P}$ として

計算値; C: 74.04, H: 9.73, P:6.36.

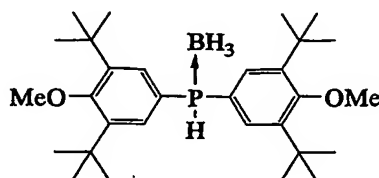
実測値; C: 74.13, H: 9.93, P:6.20.

【0019】

参考例 4

ビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィン-ボラン錯体

【化 5】



アルゴン雰囲気下、塩化セリウム (4.55 g, 3.0 当量) の THF (25 mL) 溶液を室温 (25℃) で 30 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0.72 g, 3.1 当量) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。ついで 5℃ にて参考例 3 で合成したビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィンオキサイド (3.0 g, 6.16 mmol) および水素化リチウムアルミニウム (0.28 g, 1.2 当量) を順次加えた後、室温で 18 時間攪拌した。3℃ で水 (10 mL) を加え、ついでトルエン (30 mL)、6M-HCl (20 mL) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を分液し、水層をトルエン (30 mL) で抽出した。合わせた有機層を 5% NaCl 水溶液 (20 mL) で順次洗浄した。ついで有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、自然ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (アルミナ 25 g, n-ヘキサン) で精製した。残渣をヘプタンより再結晶し、表題化合物 (1.18 g, 白色結晶) を得た。収率 39.6 %。融点 134.7℃。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0.37–1.08 (m, 3H), 1.39 (s, 36H), 3.69 (s, 6H), 6.23 (dq, 1H, $J = 376.2 \text{ Hz}$, 6.78 Hz), 7.50 (d, 4H, $J = 12.18 \text{ Hz}$).

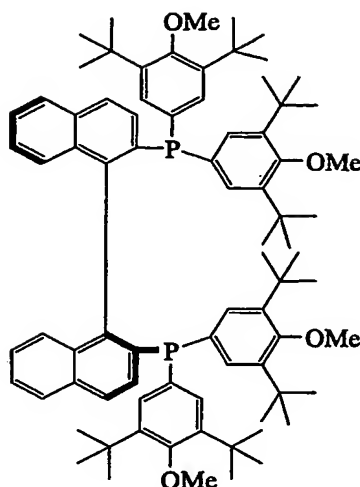
$^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, CDCl_3 , 85% H_3PO_4) δ : -3.33– -1.46 (m), -0.13–1.80 (m).

【0020】

参考例 5

(S)-2,2'-ビス[ビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル

【化6】



アルゴン雰囲気下、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-エタン]ジクロロニッケル(48 mg, 0.1 当量)と参考例1で合成した(S)-2,2'-ビス(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-1,1'-ビナフチル(507 mg, 0.91 mmol)および1,4-ジアザビスクロ[2,2,2]オクタン(620 mg, 6.0 当量)のDMF溶液(5 mL)に、参考例4で合成したビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィン-ボラン錯体(1.03 g, 2.3 当量)を室温に加えた後、室温で30分間攪拌した。ついで110℃で153時間攪拌した。DMFを減圧留去し、残渣にメタノールを加えて、表題化合物(73 mg, 黄白色結晶)を得た。収率69%。融点 129.5℃。旋光度: $[\alpha]_D = -232^\circ$ (25℃, c = 1.0, CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 1.21 (s, 36H), 1.24 (s, 36H), 3.58 (s, 6H), 3.64 (s, 6H), 6.64 (d, 2H, J = 7.60 Hz), 6.77 (d, 2H, J = 7.10 Hz), 6.92-7.00 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.77 (d, 2H, J = 6.91 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.02 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, CDCl₃) δ : 33.34, 33.49, 36.96, 37.19, 65.44, 65.53, 126.64, 127.23, 128.76, 128.80, 128.92, 131.84, 132.95, 134.51, 144.02, 160.37, 161.31.

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃, 85% H₃PO₄) δ : -15.02 (s).

質量分析(ESI-HR); 計算値; 1189.7332

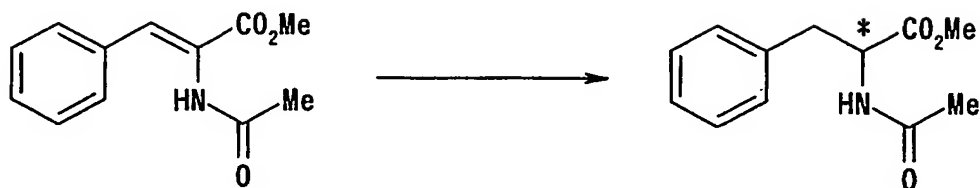
実測値; 1189.7350 (M-H)

【0021】

実施例 1

メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメートの不斉水素化

【化 7】



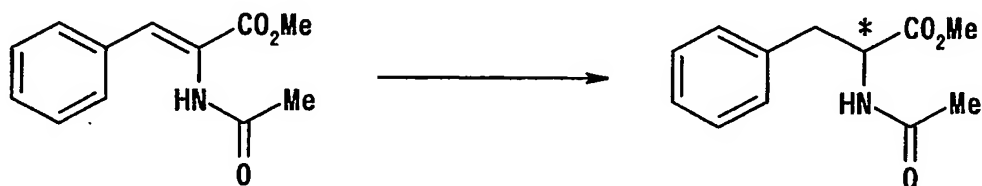
Rh(cod)₂Otf (4.27 mg、0.0091mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に参考例 5 で合成した (S)-2,2'-ビス[ビス (3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル) ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル (12.65 mg、0.011 mmol) を加えた後、室温 (25℃) で 30 分間攪拌した。メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメート (0.10 g、0.456 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に上記で調整した Rh 錯体溶液を加え、水素圧 1.0 MPa、25℃ で 24 時間水素化を行った。反応混合物を GC (カラム: CHIRASIL VAL、0.25mm×30 m) にて測定し、変換率 >99.9%、光学純度 91.43%ee(R) であった。

【0022】

比較例 1

メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメートの不斉水素化

【化 8】



Rh(cod)₂Otf (4.27 mg、0.0091mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に (S)-2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル (6.79 mg、0.011 mmol) を加えた後、室温 (25℃) で 30 分間攪拌した。メチル (Z)- α -アセトアミドシンナメート (0.10 g、0.456 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に上記で調整した Rh 錯体溶液を加え、水素圧 1.0 MPa、25℃ で 24 時間水素化を行った。反応混合物を GC (カラム: CHIRASIL VAL、0.25mm×30 m) にて測定し、変換率 >99.9%、光学純度 15.33%ee(R) であった。

あった。

【 0 0 2 3 】

【発明の効果】

本発明の2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体を不斉反応（特に、不斉還元）に用いることにより、目的とする絶対配置の目的化合物を効率的に得ることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ジホスフィン化合物を配位子とする遷移金属錯体を提供する。

【解決手段】 不斉反応において反応系内に存在させることで目的とする絶対配置の目的化合物を効率的に得ることのできる、2,2'-ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルを配位子とする遷移金属錯体。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 5 4 3 4 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 3 4]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社